

Francisco J Zamora-Rodríguez<sup>1</sup>  
María R Sánchez-Waisen-Hernández<sup>2</sup>  
Juan A Guisado-Macias<sup>1</sup>  
Francisco J Vaz-Leal<sup>1</sup>

# Uso de sustancias y curso del trastorno bipolar en una muestra de pacientes hospitalizados

<sup>1</sup>Hospital Infanta Cristina, Departamento de Psiquiatría, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España  
<sup>2</sup>Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

---

**Introducción.** Los pacientes con trastorno bipolar (TB) presentan un consumo de sustancias comórbido con elevada frecuencia. Nuestro estudio pretende establecer una relación entre el consumo de sustancias y el TB, en cuanto a una mayor dificultad diagnóstica, un peor pronóstico y cambios en la prescripción farmacológica.

**Métodos.** La muestra estuvo compuesta por 394 sujetos que a lo largo de veinte años fueron hospitalizados con un diagnóstico de TB en la unidad de agudos de Psiquiatría de un hospital general (10,6% del total de 3704 pacientes ingresados). Las historias clínicas fueron analizadas para obtener datos demográficos, clínicos y relativos al grupo familiar de los sujetos.

**Resultados.** Se obtuvieron datos completos de 319 pacientes. De ellos 165 (51,7%) presentaban antecedentes personales de consumo de sustancias (abuso/dependencia). Este fue más frecuente en hombres (79,7% vs. 34,2%), en menores de 65 años (58,4% vs. 16,7%) y en el TB tipo I respecto al II (55% vs. 35%). Los pacientes consumidores de sustancias presentaban una edad de inicio de la enfermedad más precoz así como más dificultades diagnósticas. Respecto al tratamiento, recibían al alta más estabilizadores del estado de ánimo y más antipsicóticos, así como dosis más elevadas de la mayoría de ellos.

**Conclusiones.** Los casos de patología dual fueron detectados en más de la mitad de la muestra, siendo los más graves y con peor pronóstico, presentando además un debut más temprano de la enfermedad. La asociación TB / consumo de sustancias fue más frecuente en hombres y en menores de 65 años.

**Palabras clave:** Trastorno Bipolar, Consumo de Sustancias, Patología Dual, Edad de Inicio, Comorbilidad

---

Correspondencia:  
Francisco Javier Zamora Rodríguez  
Hospital Infanta Cristina  
Departamento de Psiquiatría  
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz  
Avda. de Elvas s/n  
06080 Badajoz, España  
Correo electrónico: paco zamora23@hotmail.com

*Actas Esp Psiquiatr 2018;46(5):183-191*

## Substance use and course of bipolar disorder in an inpatient sample

**Introduction.** Patients with bipolar disorder (BD) have a comorbid substance use with high frequency. Our study aims to establish a relationship between substance use and BD, in terms of greater diagnostic difficulty, a worse prognosis and changes in pharmacological prescription.

**Methods.** The sample consisted of 394 subjects over twenty years were hospitalized with a diagnosis of BD in acute psychiatry unit of a general hospital (10.6% of total of 3,704 patients). The medical records were analyzed for demographic, clinical and family group relating to data subjects.

**Results.** Complete data were obtained from 319 patients. Of these 165 (51.7%) had a history of drug consumption (abuse/dependence). This was more frequent in men (79.7% vs. 34.2%), in patients under 65 years (58.4% vs. 16.7%) and BD type I compared to type II (55% vs. 35%). Consumers substance patients had an age of onset of the disease earlier and more diagnostic difficulties. Regarding treatment, receiving discharge more mood stabilizers and antipsychotics than nonusers, and higher doses of most of them.

**Conclusions.** The cases of dual pathology were detected in more than half of the sample, being the most serious and poorer prognosis patients, besides presenting a debut earlier disease. BD / substance use association was more common in men and in patients under 65 years.

**Keywords:** Bipolar Disorder, Substance Use, Dual Diagnosis, Age of Onset, Comorbidity

---

## INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es una patología que se acompaña de altas tasas de comorbilidad con patologías incluidas dentro del eje I, tales como trastornos de ansiedad<sup>1,2</sup>; trastorno obsesivo-compulsivo<sup>3-6</sup>; trastorno de pánico<sup>7,8</sup>; trastornos de la conducta alimentaria<sup>9,10</sup>; trastorno del control de impulsos y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. La comorbilidad del TB también ocurre con trastornos de la personalidad<sup>11</sup>, especialmente del clúster B y C, y con ciertas enfermedades somáticas, especialmente las migrañas, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus. En un estudio de Merikangas (2007) se encontró que el 80% de los bipolares, tanto tipo I como tipo II, presentaban a lo largo de su vida 3 o más trastornos comórbidos<sup>12</sup>.

La patología dual se define como la presencia de un trastorno adictivo y un trastorno mental en un individuo, dentro de un periodo concreto<sup>13</sup>. Dicha comorbilidad es habitual, como señalan importantes estudios epidemiológicos en población general<sup>14</sup> e igualmente en muestras clínicas<sup>15</sup>. En el estudio NESARC (*National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions*) del año 2013, basado en una gran muestra representativa de EE. UU. (n=43.093), el diagnóstico a lo largo de la vida de cualquier trastorno mental se asocia con una elevada prevalencia de transición desde "uso" de sustancias a "trastorno por uso de sustancias", siendo esta asociación más sólida en relación al tabaco<sup>16</sup>. Una de las principales complicaciones que puede ocurrir en la enfermedad bipolar, y especialmente en el tipo I, es que esta se asocia a un consumo de sustancias comórbido, estimándose que esto podría ocurrir en alrededor del 50% de pacientes. En el estudio *Epidemiologic Catchment Area* (ECA) se encontró una mayor prevalencia de abuso de sustancias en sujetos diagnosticados de TB (41%) que en la población general<sup>14</sup>, cifras similares al *National Comorbidity Survey* (NCS) con un 46%<sup>17</sup>, al estudio de Edmonton con un 34%<sup>18</sup> y a una revisión sistemática y metaanálisis del año 2016 de las encuestas nacionales de poblaciones generales con un 33%<sup>19</sup>. Entre sujetos con una historia de abuso de sustancias se observó un riesgo 7 veces mayor de cumplir criterios diagnósticos para TB<sup>20</sup>.

Los pacientes bipolares con abuso de sustancias comórbido presentan un peor curso y pronóstico de la enfermedad y esto es especialmente relevante de cara a su detección rápida, así como a su tratamiento<sup>4,5,21-26</sup>. Se han observado ratios superiores de abuso y dependencia de sustancias comórbidas en bipolares I en comparación con bipolares II. En un estudio de Weissman<sup>27</sup> encontró un 51% de bipolares tipo II sin ningún tipo de abuso o dependencia de sustancias, por sólo un 39% de bipolares tipo I.

En general, en pacientes bipolares se ha referido un incremento en el consumo de todas las sustancias<sup>28</sup>. En el caso

particular del alcohol, estudios epidemiológicos con muestras extensas (ECA, NCS, estudio de Edmonton) han encontrado cifras cercanas al 50% de sujetos bipolares tipo I que tienen historia de abuso/dependencia de alcohol<sup>14,17,29</sup>, mientras que en muestras clínicas los números difieren considerablemente aunque son también elevados<sup>30,31</sup>, siendo mayor en hombres que en mujeres<sup>25,32-36</sup>. En el ECA<sup>14</sup> la prevalencia de consumo de alcohol variaba según los distintos diagnósticos psiquiátricos, siendo el TB tipo I el trastorno mental más frecuentemente asociado, por encima del TB tipo II y de la esquizofrenia. El abuso comórbido de alcohol también puede ser un predictor de un curso más desfavorable del TB, ya que son pacientes que cometen más intentos de suicidio, sufren más a menudo de manía disfórica, más manías mixtas y ciclos rápidos, tienen una edad más temprana de inicio, mayor número de hospitalizaciones, una recuperación más lenta, una peor adherencia al tratamiento y peor evolución después de 15 años de seguimiento que los de los pacientes sin abuso de alcohol<sup>5,24,31,34,37-43</sup>. También se apunta que los pacientes bipolares tienden al abuso de cocaína, de otros estimulantes y de cannabis con más frecuencia que los controles y más a menudo que sujetos con otros trastornos psiquiátricos<sup>31,44,45</sup>, siendo la asociación entre el uso de cannabis y los trastornos del estado de ánimo en general bien documentada<sup>46</sup>.

En base a lo referido, el objetivo de nuestro estudio fue determinar, a partir de los datos de una muestra de pacientes hospitalizados, si existía relación entre el consumo de sustancias y el TB, y más específicamente si el consumo de sustancias podía tener algún tipo de influencia en relación con el establecimiento del diagnóstico, el pronóstico, el curso de la enfermedad y los patrones de prescripción farmacológica.

## MÉTODOS

### Muestra

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de casos y controles. Los datos para el mismo se obtuvieron de los informes de alta de los ingresos hospitalarios en la Unidad de Hospitalización Breve (UHB) de Psiquiatría del Hospital Infanta Cristina de Badajoz de los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar que cumplieran los criterios de inclusión, durante el periodo de estudio de los últimos 21 años. Dicha unidad recoge una población aproximada de 380.000 habitantes de las áreas de salud de Badajoz y Zafra-Llerena, encuadradas dentro de la Comunidad Autónoma de Extremadura. Previo al inicio del trabajo se obtuvo permiso del Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz para el Área Sanitaria de Badajoz.

## Métodos

Los criterios de inclusión fueron:

- a) Que el paciente hubiese sido dado de alta de la UHB de Psiquiatría entre el 1 de enero de 1995 y el 30 de mayo de 2016.
- b) Que el paciente tuviese, recogido como diagnóstico principal en el informe de alta del último ingreso, uno de los diagnósticos de estudio, según la clasificación del DSM-IV-TR<sup>47</sup> con códigos CIE-10: Trastorno Bipolar tipo I (F30.x; F31.x); Trastorno Bipolar tipo II (F31.8); Trastorno ciclotímico (F34.0); Trastorno Bipolar No especificado (F31.9) y Trastorno esquizoafectivo, tipo bipolar (F25.0).
- c) Que el paciente tuviese, recogido como diagnóstico secundario en el informe de alta del último ingreso, un diagnóstico de abuso o dependencia de sustancias, según los criterios del DSM-IV-TR<sup>47</sup> con códigos CIE-10 (F1x.1 y F1x.2x, respectivamente). Este grupo posteriormente en el análisis estadístico se compararía con el de los pacientes que no tenían un diagnóstico de abuso o dependencia de sustancias.

En la unidad referida, para llegar al diagnóstico de las distintas patologías del eje I se utilizaba en los primeros años de estudio como instrumento diagnóstico la Entrevista Internacional Compuesta de Diagnóstico, conocida como CIDI<sup>48</sup> por sus siglas en inglés, pero posteriormente comenzó a utilizarse por su mayor brevedad de aplicación la entrevista estructurada Mini Internacional *Neuropsychiatric Interview* (MINI)<sup>49</sup>, versión 5.0. Ambas proporcionan diagnósticos de trastornos psiquiátricos del eje I según criterios DSM-IV y CIE-10. Estudios de validez y de confiabilidad se han realizado comparando la MINI con el SCID-I y el CIDI, obteniendo resultados que demuestran que la MINI tiene una puntuación de validez y confiabilidad aceptablemente alta, pero puede ser administrada en un periodo de tiempo mucho más breve que los instrumentos mencionados y puede ser utilizada por clínicos tras una breve sesión de entrenamiento<sup>50,51</sup>. Este diagnóstico era reflejado siempre en el correspondiente informe de alta por médicos psiquiatras con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de patologías mentales en fase aguda. Los trastornos mentales que no eran valorados por dichas entrevistas diagnósticas estructuradas, incluyendo los trastornos de personalidad, se exploraron a través de la entrevista clínica.

Del total de 3.704 historias clínicas analizadas durante el periodo de tiempo definido en los criterios de inclusión, 394 presentaban uno de los diagnósticos principales referidos, lo que supone un 10,64% del total de pacientes ingresados que presentan un diagnóstico relacionado con el trastorno bipolar (TB). Sin embargo, para la realización de

este artículo, se excluyeron 75 historias clínicas por no haber utilizado una entrevista diagnóstica estructurada o porque los datos eran incompletos, quedándonos finalmente con 319 historias clínicas.

Se recogieron de las mismas datos sociodemográficos, clínicos, de dificultades diagnósticas, pronósticos y de tratamiento recibido. La adherencia al tratamiento fue descrita como buena o mala en base a lo registrado en la historia clínica por la información aportada por familiares, cuidadores, otros profesionales sanitarios y el propio paciente.

Para estudiar la polaridad predominante utilizamos los criterios definidos por Colom y cols. (2006)<sup>52</sup>, que consideran polaridad predominante maniaca cuando al menos dos tercios de los episodios cumplen criterios DSM-IV para un episodio maniaco o hipomaniaco, y polaridad predominante depresiva cuando al menos 2 tercios de los episodios cumplen criterios DSM-IV para un episodio depresivo mayor o los criterios DSM IV de investigación para episodio depresivo menor.

## Análisis estadístico

Los datos eran reflejados en un protocolo de recogida de datos previamente creado. Los distintos análisis estadísticos se realizaron mediante el programa informático SPSS versión 15<sup>53</sup>. Los sujetos fueron clasificados en dos grupos en base a si tenían o no un diagnóstico de abuso o dependencia de sustancias. Para los análisis descriptivos se utilizaron la prueba de chi cuadrado con corrección de Yates para explorar la comparación entre los grupos de datos categóricos, y la t de Student para las variables continuas o un análisis de la varianza (ANOVA) según hubiese 2 o más grupos. Todos los análisis estadísticos fueron de dos colas y el nivel de significación se fijó en  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

### Características sociodemográficas

La edad media de la muestra fue de 46,0 años (mínima: 12, máxima: 87 años), con un 59,9% de mujeres, un 61,7% que procedían del medio rural y un 66,3% con estudios primarios. Encontramos, dentro del total de válidos, 165 (51,7%) pacientes que tenían algún diagnóstico de trastorno por uso de sustancias (TUS) a lo largo de la vida (abuso/dependencia) y 154 pacientes (48,3%) que no lo tenían.

Separando por sustancias encontramos en los pacientes con TB un 36,1% con abuso o dependencia de tabaco actual o pasada, un 28,8% de alcohol, un 13,1% de cannabis, un 8% de cocaína, un 2,2% de heroína, un 2,9% de drogas

de síntesis y un 1,9% de otras sustancias (cafeína, abuso de sedantes o benzodiacepinas, alucinógenos, corticoides, etc.). La media de cigarrillos/día consumidos dentro de los fumadores fue de 24,5, con una desviación típica de 13,7.

### Variaciones en aspectos clínicos según la existencia de consumo

Respecto al sexo encontramos un 79,7% de hombres con TUS frente a un 34,2% de mujeres ( $p < 0,001$ ). Por edad, del grupo de menores de 25 años encontramos un 58,1% de pacientes con TUS, de 26 a 64 años encontramos un 58,4% y del grupo de más de 65 años un 16,7% ( $p < 0,001$ ). La década de la vida en la que había mayor porcentaje de consumidores era de los 20 a los 30 años, con un 72,3%. Si los separamos por diagnósticos encontramos un 55% de consumidores en el TB tipo I, un 35% en el TB tipo II, un 61,5% en el T. esquizoafectivo, un 48,9% en el TB no especificado y un 40% en los pacientes con ciclotimia ( $p = 0,185$ ).

### Dificultades diagnósticas y variaciones en el pronóstico asociadas al consumo

Los pacientes con TB consumidores de sustancias presentaban respecto a los no consumidores: una menor edad en el último ingreso (41,31 vs 51,55 años;  $p < 0,001$ ); una edad de inicio de la enfermedad más precoz (25,07 vs 28,18 años,  $p = 0,023$ ); un menor número de días en el último ingreso (19,08 vs 22,55,  $p = 0,064$ ) y un mayor número total de ingresos en nuestra unidad (2,89 vs 2,35,  $p = 0,06$ ). Respecto a otras variables (Tablas 1 y 2), destacan dentro de los consumidores un mayor número de ingresos necesarios para llegar al diagnóstico de TB y un mayor número de diagnósticos previos al de TB, variables estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

### Tratamiento farmacológico recibido al alta

En cuanto al tratamiento farmacológico recibido al alta (Tabla 3), encontramos que en los pacientes con TB consumidores se prescriben 3,3 fármacos psiquiátricos al alta frente a 3,18 en los no consumidores ( $p = 0,300$ ), recibiendo mayor número de estabilizantes del estado de ánimo y de antipsicóticos, y sin embargo menor número de antidepresivos e hipnóticos. Comparando cada fármaco de manera individual, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre bipolares consumidores y no consumidores en cuanto al uso de los siguientes: litio (52,7% vs 39,5%;  $p = 0,018$ ), olanzapina (38,2% vs 23,0%;  $p = 0,004$ ), quetiapina (23,6% vs 12,5%;  $p = 0,010$ ), haloperidol (8,5% vs 18,4%;  $p = 0,009$ ), sertralina (0,6% vs 3,9%;  $p = 0,043$ ) y nortriptilina (0% vs 3,3%;  $p = 0,019$ ). Analizando las dosis del tratamien-

Tabla 1	Antecedentes psiquiátricos y sus diferencias entre pacientes con trastorno bipolar consumidores y no consumidores		
	TB con TUS	TB sin TUS	p
Nº ingresos hasta el diagnóstico de TB	1,50	1,23	0,004
Total de días ingresados en todos los ingresos en Badajoz	59,78	59,24	0,956
Estancia media total ingresos en Badajoz	19,33	21,82	0,119
Nº total de ingresos en cualquier centro	4,03	4,15	0,805
Nº de diagnósticos previos	1,14	0,86	0,021
% que habían recibido diagnóstico previo	64,5	64,9	0,948

TB: Trastorno Bipolar; TUS: Trastorno por uso de sustancias

to farmacológico recibidas (Tabla 4), los pacientes con TB y consumo de sustancias reciben unas dosis mayores de todos los estabilizadores, y de la mayoría de antipsicóticos y antidepresivos.

Comparando los pacientes que presentaban un TUS con los que no, en relación a la adherencia al tratamiento farmacológico, los primeros presentaban una mala adherencia al tratamiento en el 48,4% de los casos por el 22,3% de los no consumidores ( $p < 0,001$ ).

### DISCUSIÓN

Encontramos dentro de nuestros pacientes con TB ingresados en la unidad de agudos, una frecuencia de TUS a lo largo de la vida del 51,7%, cifra algo superior a la encontrada en estudios epidemiológicos<sup>14,17-19,54</sup>, aunque inferior a la encontrada con otras muestras de pacientes hospitalizados<sup>55</sup> que llegó a ser del 72%. Por diagnósticos dentro del espectro bipolar, se han recogido frecuencias mayores de TUS comórbidos en bipolares I en comparación con bipolares II<sup>3,27</sup>, con cifras que rondaban el 45-60% para bipolares tipo I y el 30-50% para bipolares tipo II, cifras que coinciden con lo encontrado por nosotros, y destacando que para el subgrupo diagnóstico que fue más elevado el TUS fue para el trastorno esquizoafectivo tipo bipolar, cuestión ya descrita en alguna ocasión en la literatura<sup>56</sup>. Separando el consumo entre sustancias legales (alcohol y/o tabaco) e ilegales (el resto, pudiendo consumir también tabaco y/o alcohol), encontra-

Tabla 2	Variables clínicas analizadas con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con trastorno bipolar consumidores y no consumidores				
	TB con TUS		TB sin TUS		P
	N	%	N	%	
Motivo de ingreso por alteraciones de conducta	78	47,3	40	26,3	<0,001
Motivo de ingreso por orden judicial	9	5,5	0	0	0,003
Juicio clínico secundario de deterioro cognitivo	2	1,2	9	5,8	0,023
Juicio clínico secundario de Trastorno de personalidad	19	11,5	7	4,5	0,023
Diagnóstico previo de esquizofrenia	13	8,4	2	1,5	0,010
Diagnóstico previo de Trastorno esquizofreniforme	8	5,2	1	0,8	0,034
Diagnóstico previo de Depresión	37	23,9	54	41,2	0,004
Diagnóstico previo de abuso/dependencia de sustancias	23	14,8	0	0	<0,001
Diagnóstico previo de Trastorno de personalidad	24	15,5	7	5,3	0,006
Problemática en el eje IV asociada	26	16,4	9	6,5	0,009
Polaridad predominantemente maniaca	110	82,1	75	59,5	<0,001
Polaridad predominantemente depresiva	24	17,9	51	40,5	<0,001
Antecedentes familiares psiquiátricos en general	112	77,8	82	63,6	0,010
Antecedentes familiares de consumo de sustancias	33	22,9	14	11,0	0,010
3 o más antecedentes personales somáticos	47	28,8	58	39,5	0,048

TB: Trastorno Bipolar; TUS: Trastorno por uso de sustancias

mos un 33,9% y un 17,9% respectivamente, cifra prácticamente igual al metaanálisis de Hunt y cols. (2016)<sup>19</sup>, donde recogieron un 17% de sustancias ilícitas, aunque agruparon estas sin tener en cuenta que los tipos de uso de sustancias pueden diferir ampliamente entre países y en el tiempo.

En cuanto al alcohol encontramos cifras más bajas en nuestro estudio (el 28,8%) que estudios epidemiológicos con muestras extensas: ECA: 46%<sup>14</sup>, Estudio de Edmonton: 45%<sup>29</sup>, NCS: 64%<sup>17</sup>; aunque mayores que la revisión sistemática y metaanálisis de Hunt: 24%<sup>19</sup>. En una investigación reciente llevada a cabo entre pacientes psiquiátricos ambulatorios de las Comunidades de Extremadura y Cataluña, mediante el uso del cuestionario CAGE<sup>35</sup>, obtuvieron un cribado positivo al consumo de alcohol, definido en su caso por una puntuación mayor o igual a 1 en dicho cuestionario, en el 45,2% de los pacientes con TB, mayor en hombres y en menores de 60 años. Otras drogas descritas en la literatura asociadas con frecuencia al TB como el cannabis y la cocaína<sup>28,45,46,57</sup>, también lo son en nuestra muestra.

González-Pinto y cols. (1998)<sup>58</sup> sugirieron la mayor frecuencia de fumadores en los pacientes con TB que en la población general, tanto para el consumo ocasional como para el consumo diario, en un estudio realizado en pacientes con TB y con sanos a los cuales se les suministró el test de Fagerstrom para la dependencia a la nicotina, siendo diferencias estadísticamente significativas en el grupo de hombres. Nosotros encontramos más de un tercio de fumadores de tabaco dentro de los pacientes con TB, cifras superiores a las encontradas en otros estudios realizados en muestras de sanos dentro de la población extremeña<sup>59,60</sup>, tanto en mujeres como especialmente en hombres.

En cuanto al sexo, dentro de los pacientes con TB se ha señalado con frecuencia en la literatura la mayor frecuencia de consumo en hombres que en mujeres<sup>25,32-36,44,61</sup>, tanto para cada sustancia por separado como globalmente, y siendo en ambos grupos cifras más elevadas que en la población general. Nosotros encontramos grandes diferencias de TUS entre hombres y mujeres, siendo destacable las elevadas cifras en

Tabla 3		Tratamiento farmacológico recibido al alta y sus diferencias entre pacientes con trastorno bipolar consumidores y no consumidores		
Tratamiento Farmacológico recibido al alta	TB con TUS	TB sin TUS	p	
Nº de fármacos psiquiátricos	3,30	3,18	0,300	
Nº de estabilizantes del EA	1,13	0,92	<b>0,003</b>	
Nº de antipsicóticos	1,26	1,13	0,076	
Nº de antidepresivos	0,16	0,30	<b>0,016</b>	
Nº de benzodiazepinas	0,59	0,64	0,367	
Nº de hipnóticos	0,03	0,11	<b>0,017</b>	
% con estabilizantes del EA	87,9	77,0	<b>0,010</b>	
% con antipsicóticos	92,7	85,5	<b>0,038</b>	
% con antidepresivos	12,7	27,0	<b>0,001</b>	
% con benzodiazepinas	58,8	63,2	0,426	
% con hipnóticos	3,6	9,9	<b>0,026</b>	

TB: Trastorno Bipolar; TUS: Trastorno por uso de sustancias; EA: estado del ánimo

hombres que son muy cercanas al 80%, mayores en población más joven. Es por ello que en pacientes bipolares del género masculino y jóvenes, es necesario explorar el posible TUS dada la elevada prevalencia del mismo en este subgrupo poblacional, para un mejor tratamiento y evolución de la patología bipolar.

Los pacientes con TB con abuso de sustancias comórbido presentan un peor curso y pronóstico de la enfermedad, mostrando un mayor número de hospitalizaciones, más manías mixtas y ciclos rápidos, una recuperación más lenta, una peor adherencia al tratamiento, una edad de inicio más precoz y más ideación suicida<sup>4,5,21-26,40</sup>. Estas conclusiones son parecidas a las encontradas en nuestro estudio, donde los pacientes con TB con consumo de sustancias son los más graves y con peor pronóstico, ya que presentan más ingresos en la UHB de Badajoz que los no consumidores, más problemas psicosociales o ambientales, tienen una peor adherencia al tratamiento y requieren de mayor número de fármacos, especialmente estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos, y de dosis más elevadas de ellos, lo que habla de la dificultad en el manejo de los mismos. Además, al igual que lo referido en estos artículos, también presentan una edad de inicio de la enfermedad más precoz, con lo cual podríamos pensar que el consumo de sustancias adelantó la edad de presentación de la enfermedad e incluso pudo ser causa de la misma. Se ha considerado que hay sustancias que

Tabla 4	Dosis de los principales fármacos (usados en más de 10 pacientes de cada grupo), en mg, y sus diferencias entre pacientes con trastorno bipolar consumidores y no consumidores				
	TB con TUS		TB sin TUS		p
	N	Dosis media	N	Dosis media	
Litio	87	1047,13	60	925,00	<b>0,018</b>
Valproico	42	1333,33	39	1185,89	0,122
Oxcarbacepina	19	1294,73	10	990,00	0,062
Lamotrigina	10	220,00	11	213,64	0,936
Carbamacepina	16	737,50	13	638,46	0,401
Olanzapina	63	24,36	35	17,14	<b>0,001</b>
Risperidona	28	5,18	34	4,26	0,227
Quetiapina	39	717,95	19	463,16	<b>0,001</b>
Haloperidol	14	4,75	28	4,89	0,896
Levomepromacina	27	70,37	24	56,77	0,345
Loracepam	30	5,29	30	3,73	0,065
Clonacepam	47	3,37	53	3,17	0,554
Biperideno	11	4,18	11	2,91	<b>0,030</b>

TB: Trastorno Bipolar; TUS: Trastorno por uso de sustancias

pueden inducir estados afectivos patológicos, pero también que pueden ayudar a regular a corto plazo estados emocionales negativos aunque a largo plazo produzcan un efecto más perjudicial, e igualmente son sustancias cuyo consumo se incrementa durante las fases maníacas por el estado de exaltación y desinhibición presente en esos episodios<sup>28</sup>.

Sobre el referido tratamiento farmacológico recibido al alta, en un artículo con ciertas similitudes metodológicas al nuestro, llevado a cabo en Madrid sobre 225 pacientes con TB ingresados en su último episodio maniaco, pero en el que únicamente analizaban el tratamiento al alta<sup>62</sup>, sólo notificaron diferencias en cuanto a la dosis diaria total de antipsicóticos y de biperideno, similar a lo referido por nosotros, aunque en nuestro estudio además encontramos que los pacientes con TB y TUS recibían más estabilizadores, más antipsicóticos y menos antidepressivos e hipnóticos, con dosis más elevadas de la mayoría de fármacos, teniendo en cuenta que no sólo analizamos los ingresos en fase maniaca.

La polaridad predominantemente maniaca se ha asociado con mayores tasas de abuso de sustancias<sup>63</sup>. Además, a medida que avanza la enfermedad van predominando las fases depresivas sobre las maníacas<sup>64</sup>. Estos pueden ser los motivos de porqué en nuestros pacientes con TB y TUS asociado encontramos una polaridad predominantemente maniaca en mayor proporción que los bipolares no consumidores, ya que la edad media de los bipolares consumidores es mucho menor que la de los no consumidores. En relación a este hecho también puede estar la explicación de porqué los pacientes con TB y TUS de nuestra muestra reciben más antipsicóticos y menos antidepressivos que los pacientes con TB sin TUS, como ya fue descrito por Colom y cols. (2006)<sup>52</sup>, recibiendo los pacientes con polaridad maniaca más antipsicóticos y los pacientes con polaridad depresiva más antidepressivos. En un artículo de González Pinto y cols. (2010)<sup>65</sup> encuentran un consumo abusivo de alcohol levemente mayor en el grupo con polaridad predominante maniaca respecto al grupo con polaridad predominante depresiva (43,2% vs 35,3%) y también de abuso de otras sustancias (13,6% vs 9,8%). Sin embargo, durante el seguimiento que realizan a 10 años, la frecuencia de abuso de alcohol y otras sustancias desciende significativamente sólo en el grupo con polaridad predominantemente maniaca.

El diagnóstico de trastorno bipolar frecuentemente suele ser complicado por presentar síntomas que pueden manifestarse en otras enfermedades psiquiátricas, lo que conlleva a un retraso diagnóstico que se ha asociado a una peor respuesta al tratamiento<sup>66</sup>. En el estudio EPIDEP<sup>67</sup>, sobre la epidemiología del trastorno bipolar en población española, se encontró un tiempo medio entre el inicio de la enfermedad y su diagnóstico de 5,8 años, con un 52,3% de los pacientes que habían recibido previamente otro diagnóstico psiquiátrico. En otro artículo<sup>68</sup> el retraso diagnóstico aumentaba incluso hasta los 9,3 años. El consumo de sustancias podría

actuar como factor que aún dificultase más el diagnóstico de TB, ya que en nuestra muestra estos pacientes reciben más diagnósticos psiquiátricos previos, especialmente de trastornos psicóticos, trastornos de personalidad y abuso/dependencia de sustancias, e ingresan un mayor número de veces antes de llegar al diagnóstico de TB.

Al tratarse de un estudio de casos y controles que recoge información adquirida a lo largo del tiempo, tiene la ventaja de que permite generar nuevas hipótesis y estudiar múltiples factores de riesgo simultáneamente, pero posee las limitaciones inherentes a este tipo de estudios retrospectivos. Al estar recogida cada historia clínica por varios psiquiatras distintos a lo largo de un periodo muy grande de años, a pesar de haber utilizado una entrevista semiestructurada, puede haber un sesgo debido a las diferencias entre observadores. También nos encontramos que en algunas historias clínicas, especialmente en las más antiguas, existen datos perdidos e incluso en algunas no se hizo uso de ningún cuestionario diagnóstico y éste se hizo sólo por la entrevista clínica, razón por la cual se desestimaron 75 de las 394 historias. A pesar de ello consideramos que una de las fortalezas de nuestro estudio es un tamaño muestral moderadamente elevado.

Nuestro estudio aporta nuevos datos, y confirma algunos datos previos, en relación con el efecto que el consumo de sustancias puede tener sobre el curso del TB. Tras el análisis de una muestra de pacientes ingresados en un periodo de más de veinte años, parece evidente que un diagnóstico comórbido de consumo de sustancias empeora el pronóstico del TB, al asociarse a un mayor número de ingresos y de dosis de psicofármacos más elevadas, además de asociarse a una peor adherencia al tratamiento y una mayor problemática psicosocial. El impacto del consumo de sustancias también parece relacionado con un adelanto en la edad de inicio de la enfermedad y con mayores dificultades para el diagnóstico de ésta, ya que los pacientes con consumo de sustancias reciben más diagnósticos psiquiátricos previos. Estas consecuencias negativas del consumo deberían llevar a explorar sistemática y minuciosamente el consumo asociado de sustancias en todos los pacientes con un posible diagnóstico de TB, con vistas a minimizar los efectos negativos reseñados.

Como conclusión final podríamos señalar que los casos de patología dual, detectados en más de la mitad de nuestra muestra y especialmente frecuentes en hombres y en menores de 65 años, fueron los más graves, con peor pronóstico y con más difícil diagnóstico, presentando además un debut más temprano de la enfermedad.

#### AGRADECIMIENTOS

A todos los psiquiatras que a lo largo de un periodo tan amplio de tiempo colaboraron en la recogida de datos y que hicieron posible una muestra tan amplia de participantes.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses ni haber recibido ningún tipo de financiación para la realización de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kessler R. Comorbidity of unipolar and bipolar depression with other psychiatric disorders in a general population survey. In: Tohen M, ed. *Comorbidity in affective disorders*. New York: Marcel Dekker; 1999. pp. 1-25.
- Titone MK, Freed RD, O'Garro-Moore JK, Gepty A, Ng TH, Stange JP, et al. The role of lifetime anxiety history in the course of bipolar spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2018;Apr 3;264:202-9.
- McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(3):420-6.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(8):549-55.
- Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, et al. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord*. 2001;3(5):253-8.
- Amerio A, Stubbs B, Odone A, Tonna M, Marchesi C, Ghaemi SN. The prevalence and predictors of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015 Nov 1;186:99-109.
- Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Am J Psychiatry*. 1995;152(2):280-2.
- Preti A, Vrublevska J, Veroniki AA, Huedo-Medina TB, Kyriazis O, Fountoulakis KN. Prevalence and treatment of panic disorder in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health*. 2018 May;21(2):53-60.
- Torrent C, Vieta E, Crespo JA, Gonzalez-Pinto A, Del Valle J, Olivares JM, et al. Una escala autoaplicada para las alteraciones de la conducta alimentaria en el trastorno bipolar: Bipolar Eating Disorder Scale (BEDS) de Barcelona. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32(3):127-31.
- Álvarez Ruiz EM, Gutiérrez-Rojas L. Comorbidity of bipolar disorder and eating disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015 Oct-Dec;8(4):232-41.
- Latalova K, Prasko J, Kamaradova D, Sedlackova J, Ociskova M. Comorbidity bipolar disorder and personality disorders. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(1):1-8.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 May;64(5):543-52.
- Arias F, Szerman N, Vega P, Mesías B, Basurte I, Morant C, et al. Abuse or dependence on cannabis and other psychiatric disorders. Madrid study on dual pathology prevalence. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013 Mar-Apr;41(2):122-9.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511-8.
- Weaver T, Madden P, Charles V, Stimson G, Renton A, Tyrer P, et al. Comorbidity of substance misuse and mental illness in community mental health and substance misuse services. *Br J Psychiatr*. 2003;183:304-13.
- Lev-Ran S, Imtiaz S, Rehm J, Le Foll B. Exploring the association between lifetime prevalence of mental illness and transition from substance use to substance use disorders: results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Am J Addict*. 2013 Mar-Apr;22(2):93-8.
- Kessler RC, Rubiow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997;27(5):1079-89.
- Spaner D, Bland RC, Newman SC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;376:7-15.
- Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HM, Sitharthan T. Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016 Dec;206:321-30.
- Russell JM, Newman SC, Bland RC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Drug abuse and dependence. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;376:54-62.
- Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3(4):181-8.
- Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000;2:269-80.
- Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of comorbid substance use disorders. *Bipolar Disord*. 2003;5(1):58-61.
- Messer T, Lammers G, Müller-Siecheneder F, Schmidt RF, Latifi S. Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2017 Jul;253:338-50.
- Subramanian K, Sarkar S, Kattimani S. Bipolar disorder in Asia: Illness course and contributing factors. *Asian J Psychiatr*. 2017 Oct;29:16-29.
- Gold AK, Otto MW, Deckersbach T, Sylvia LG, Nierenberg AA, Kinrys G. Substance use comorbidity in bipolar disorder: A qualitative review of treatment strategies and outcomes. *Am J Addict*. 2018 Apr;27(3):188-201.
- Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med*. 1988 Feb;18(1):141-53.
- Arias F, Szerman N, Vega P, Mesías B, Basurte I, Rentero D. Bipolar disorder and substance use disorders. Madrid study on the prevalence of dual disorders/pathology. *Adicciones*. 2017 Jun;28(29(3)):186-94.
- Fogarty F, Russell JM, Newman SC, Bland RC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Mania. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;376:16-23.
- Mueser KT, Yarnold PR, Bellack AS. Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1992;85(1):48-55.
- Winokur G, Turvey C, Akiskal H, Coryell W, Solomon D, Leon A, et al. Alcoholism and drug abuse in three groups--bipolar I, unipolars and their acquaintances. *J Affect Disord*. 1998;50(2-3):81-9.
- Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kovasznay B, Schwartz JE. Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med*. 1998;28(6):1411.
- Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2003 May;160(5):883-9.

34. Simhandl C, Radua J, König B, Amann BL. Prevalence and impact of comorbid alcohol use disorder in bipolar disorder: A prospective follow-up study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016 Apr;50(4):345-51.
35. Sánchez-Autet M, Garriga M, Zamora FJ, González I, Usall J, Tolosa L. Screening of alcohol use disorders in psychiatric outpatients: influence of gender, age and psychiatric diagnosis. *Adicciones*. 2017 Jul 14;0(0):885.
36. Azorin JM, Perret LC, Fakra E, Tassy S, Simon N, Adida M, et al. Alcohol use and bipolar disorders: Risk factors associated with their co-occurrence and sequence of onsets. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Oct 1;179:205-12.
37. Coryell W, Turvey C, Endicott J, Leon AC, Mueller T, Solomon D, et al. Bipolar I affective disorder: predictors of outcome after 15 years. *J Affect Disord*. 1998;50(2-3):109-16.
38. Feinman JA, Dunner DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord*. 1996;37(1):43-9.
39. Sonne SC, Brady KT, Morton WA. Substance abuse and bipolar affective disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182:349-52.
40. Sonne SC, Brady KT. Bipolar Disorder and Alcoholism. *Alcohol Res Health*. 2002;26:103-8.
41. Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Maser JD, Keller MB, Endicott J, et al. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry*. 1995;152(3):365-72.
42. Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Hay A, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Clinical features associated with poor pharmacologic adherence in bipolar disorder: results from the STEP-BD study. *J Clin Psychiatry*. 2010 Mar;71(3):296-303.
43. Spijker AT, van Zaane J, Koenders MA, Hoekstra R, Kupka RW. Bipolar disorder and alcohol use disorder: practical recommendations for treatment, based on a literature review. *Tijdschr Psychiatr*. 2018;60(2):87-95.
44. Sonne SC, Brady KT. Bipolar disorder and substance abuse. In: Tohen M, Editor. *Comorbidity in Affective disorders*. New York: Marcel Dekker; 1999. pp. 197-212.
45. Salloum IM, Cornelius JR, Douaihy A, Kirisci L, Daley DC, Kelly TM. Patient characteristics and treatment implications of marijuana abuse among bipolar alcoholics: results from a double blind, placebo-controlled study. *Addict Behav*. 2005 Oct;30(9):1702-8.
46. Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S. The association between cannabis use and mood disorders: A longitudinal study. *J Affect Disord*. 2015 Feb 1;172:211-8.
47. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Texto revisado. Barcelona: Masson; 2005.
48. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Dec;45(12):1069-77.
49. Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Bonora LI. Reliability and validity of the MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI): According to the SCID-P. *Eur Psychiatry*. 1997;12:232-41.
50. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:22-33.
51. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora LI, Sheehan K. The MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI) A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry*. 1997;12:224-31.
52. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006 Jul;93(1-3):13-7.
53. SPSS 15.0 for Windows. Chicago, SPSS, 2007.
54. Vieta E. Trastornos bipolares y esquizoafectivos. In: Vallejo Ruiloba, J. *Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría*, 6ª edición. Barcelona: Masson; 2006.
55. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2005;85:301-15.
56. Estrada E, Hartz SM, Tran J, Hilty DM, Sklar P, Smoller JW; Genomic Psychiatry Cohort Consortium, et al. Nicotine dependence and psychosis in Bipolar disorder and Schizoaffective disorder, Bipolar type. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2016 Jun;171(4):521-4.
57. Taub S, Feingold D, Rehm J, Lev-Ran S. Patterns of cannabis use and clinical correlates among individuals with Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *Compr Psychiatry*. 2018 Jan;80:89-96.
58. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Ezcurra J, Aizpuru F, Mosquera F, Lopez P, et al. Tobacco smoking and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998 May;59(5):225-8.
59. Plan Integral de Salud Mental de Extremadura 2007-2012. Junta de Extremadura, Consejería de Sanidad y Dependencia. Servicio Extremeño de Salud. 2007.
60. Márquez Pérez FL. Situación del tabaquismo en Extremadura. *Rev Esp Patol Torac*. 2011;23(1).
61. Cobo J, Patró E, Barbero JD, Bleda F, Pérez del Olmo M, Jiménez-Palop O, et al. A study on gender differences on substance use (and abuse) in acute hospitalized bipolar spectrum disorders. *Congreso Internacional de Patología Dual*. Barcelona, 2011.
62. Barral D, Barral F, Cruz N, Molina J D, Sánchez V, Rosique T. Comparison of psychodrug prescription patterns in patients diagnosed with bipolar disorder and addiction. *Actas Esp Psiquiatr*. 2016;44(6):222-30.
63. Carvalho AF, McIntyre RS, Dimelis D, Gonda X, Berk M, Nunes-Neto PR, et al. Predominant polarity as a course specifier for bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2014 Jul;163:56-64.
64. Nivoli AM, Murru A, Pacchiarotti I, Valenti M, Rosa AR, Hidalgo D, et al. Bipolar disorder in the elderly: a cohort study comparing older and younger patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;Nov;130(5):364-73.
65. González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Alonso M, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: The Vitoria long-term follow-up study. *J Affect Disord*. 2010 Aug;124(3):250-5.
66. Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:985-91.
67. Vieta E, Montes JM, Gonzalez Pinto A, Majadas S, Diez T, Leon I. Estudio EPIDEP: Epidemiología del trastorno bipolar en población española, in póster. XIII Congreso Nacional de Psiquiatría, Madrid, 2009.
68. García López A, Ezquiaga E, de Dios C, Agud JL, Soler B. Retraso diagnóstico y diferencias por sexo y subtipo clínico en una cohorte de pacientes ambulatorios con trastorno bipolar. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2010;3(3):79-89.